

- アミノ酪酸および - アミノ- - ハイドロオキシ 酪酸の防禦条件反射におよぼす影響

著者	三田 正紀
号	140
発行年	1962
URL	http://hdl.handle.net/10097/17711

氏 名 み た まさ のり
三 田 正 紀

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭和37年3月23日

学位授与の根拠法規 学位規則第5条第1項

研究科，専攻の名称 東北大学大学医学研究科
内科学系

学 位 論 文 題 目 γ -アミノ酪酸および γ -アミノ- β -ハイドロオキシ酪酸の防禦条件反射におよぼす影響

指 導 教 官 東北大学教授 本 川 弘 一

論文審査委員 東北大学教授 本 川 弘 一

東北大学教授 山 形 徹 一

東北大学教授 赤 崎 兼 義

三田正紀提出論文内容要旨

最近の生化学的ならびに神経生理学的研究によれば γ -アミノ酪酸（以下GABAと略称する）および γ -アミノ β -ヒドロキソ酪酸（以下GABOBと略称する）等の類似物質が中枢神経系内に多量に存在する代謝産物であつて、直接脳の電氣的活動を変化させ、しかも抑制作用を呈する物質であることは、その真の作用機序が十分に明らかにされていないとはいえ、もはや異論のないところである。一方中枢神経系の作用機序が興奮と抑制の組み合わせによつてよく説明出来ることはPAVLOVの条件反射の研究によつても明らかにされているところであり、GABAおよびその類似物質が中枢神経系の抑制過程と密接な関係を有するものであるとすれば条件反射や動物の行動にも影響をおよぼすものと考えられる。殊に条件反射の内制止の進展に関係するのではないかと予想し、犬に防禦条件反射を形成させ、GABAならびにGABOBの静脈内または大槽内注入時の条件反射におよぼす影響を観察した。この方面の研究は少なく椛原が人間で分化条件唾液返射を形成し、GABOBの経口投与によつて陽性条件反射が選択的に抑制されるのをみているに過ぎない。

実験には成犬を用い、1000CPSの連続音を条件刺激とし右後肢に加える電撃を無条件刺激として音のみで右後肢を挙上するように1日20回づつの強化を重ねつつ条件付けを行なつた上で、予備実験として条件刺激を与えてから右後肢を挙上するまでの時間、即ち反射潜時が中枢興奮準位を現わす指標となり得るかどうかを検討するために次の実験を行なつた。即ち強化によつて約3週間後には100%条件反応を示すようになっても潜時は0.5秒乃至1.5秒の間を動揺し必ずしも一定の値を示さないところから、条件刺激と無条件刺激の間隔を短縮しつつ更に強化を重ね0.35秒乃至0.45秒の略一定の潜時で反応するように訓練し、10回または20回の条件刺激試行時の潜時を測定してその標準偏差を求め潜時の動揺の有無を知る指標とした。そこで消去制止または分化制止等の内制止の進展に伴なつて潜時が如何なる変動を示すかを観察したところ、急性消去の場合には条件反応の陽性率が低下する前にすでに潜時に延長と動揺が認められること、また分化の場合にも1000CPSの連続音を陽性条件刺激とし800CPSの連続音を陰性条件刺激として1000CPSの音に対してのみ右後肢を挙上するように分化訓練を行なつたところ分化の形成はなかなか困難で50日以上以上の訓練によつても容易に汎化し易い傾向を示したが、比較的分化がうまく行なわれた場合の潜時に却つて動揺が著しく、分化がうまく行なわれなかつた場合の潜時には動揺の少ないことを知つた。即ち消去、分化いずれの場合にも内制止の進展に伴な

つて先づ潜時の延長と動揺が認められるところから潜時が中枢興奮単位を現わす一指標となり得るものと推論し、そこでGABAおよびGABOBの静注または大槽内注入直後、5時間後および24時間後の潜時に如何なる変動が現われるかを観察した。先づGABAを体重1kg当り25、50および100mgの割合で静注したところ直後および5時間後に潜時の延長と動揺が認められ量の多い程その変動も著しかった。GABOBの場合にも体重1kg当り25mgおよび50mgの静注によつてGABAの場合と略同様の潜時の変動を認めたが直後または5時間後に条件反射の陽性率の低下も認められた。GABA、GABOB いづれの場合にも24時間後には注射前の状態に復しており、潜時の変動の他には動物の行動に異常を認めなかつた。尙対照として生理的食塩水を静注してみたが何等の変化もみられなかつた。また分化犬にGABOB体重1kg当り50mgを静注したところ直後から48時間後に於て陽性条件反射の著明な抑制がみられた。この場合にもその他の行動には異常を認めなかつた。次にGABA10乃至20mgを大槽内に注入したところ静注の場合と略同様の潜時の変動がみられた他、注入直後に軽度の運動失調を認めた。GABOB注入の場合にも25mgおよび50mgの注入によつてGABAの場合と全く同様の潜時の変動と運動失調を認め、更に50mgの場合には直後および5時間後に条件反射の著明な抑制が認められた。大槽内注入の場合にも24時間後には略注入前の状態に回復しており、生理的食塩水の注入によつては何等の変化もみられなかつた。最後にPAVLOVの所謂過敏型の実験的神経症に対するGABOBの興味ある効果を観察した。即ちこの型の神経症症状を呈している犬は条件刺激の有無にかゝらず条件付けの行なわれた右後肢を頻繁に上下したりあるいは挙上したまゝでおつて実験不能の状態であつたがGABOB100mgの大槽内注入によつて一時的ではあるが全く落着きを取り戻し殆んど条件刺激に対してのみ反応するようになつたことからGABOBには抑制的鎮静的効果があるものと思われる。以上の実験結果からGABAならびにGABOBが内制止の進展に関与する物質であるものと推論した。

尙GABAとGABOBの間にはその制止作用に林等のいう程の差異が認められなかつたこと、GABAが脳血液関門を通過し得るかどうかに關してはGABAの静注によつて制止作用がみられたことから条件反射の立場からはGABAが或程度脳血液関門を通過し得るものと考えざるを得ないこと、またGABAおよびGABOBの有効濃度がアセチルコリン、アドレナリン等の既知の化学的伝達物質に比して高すぎることからこれ等の物質を生理的な抑制物質と見做すには更に検討を要すること、しかしながらそれが脳の代謝過程において產生される生理的物質であつて、直接的には脳の電氣的活動を変化させ、間接的には条件反射や動物の行動に影響をおよぼす点で注目にする物質であること等について論じた。

審 査 結 果 の 要 旨

γ アミノ酪酸（以下GABAと略称する）及び γ アミノ β ヒドロオキシ酪酸（GABOB）は脳の電氣的活動を抑制する物質で中枢神経系内に見出されるものであるが、三田はこれらの物質が条件反射形成に如何に作用するかを研究した。成犬につき1000CPSの連続音を条件刺激として電撃を右後肢に加え、1日20回ずつ強化して防御条件反射を形成した。予備実験で後肢挙上の潜時の標準偏差が甚だ敏感な指標であることを知った。

消去、分化等の実験において内制止の進展とともに潜時の延長と動揺の増大が認められた。そこで、体重1kg当り25.5～100mgのGABAを静注すれば潜時の延長と動揺が増加し、24時間後には完全に回復した。GABOBの場合も大体同様であつた。大槽内注射の場合は少量でよく、条件反射の抑制も著しいものがあつた。

Parlovのいわゆる実験的神経症にかかつている犬ではGABOBは鎮静的効果を呈した。

上述の実験的事実はこれらの物質は条件反射の内制止の発展を促進するものであることを示しているが、それが果して自然の抑制物質と見做してよいものかどうか、有効濃度が他の神経ホルモンに比して余りに高いことなどから更に検討を要すると結論している。